

学位論文の要約

Treatment outcomes of endoscopic resection for rectal carcinoid tumors: An analysis of the resectability and long-term results from 46 consecutive cases

(直腸神経内分泌腫瘍 46 例に対する内視鏡的切除の有用性
およびその長期成績の分析)

Hiroaki Kaneko

金子 裕明

Department of Gastroenterology

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 消化器内科学

(Doctoral Supervisor : Shin Maeda, Professor)

(指導教員 : 前田 慎 教授)

学位論文の要約

Treatment outcomes of endoscopic resection for rectal carcinoid tumors: An analysis of the resectability and long-term results from 46 consecutive cases

(直腸神経内分泌腫瘍 46 例に対する内視鏡的切除の有用性
およびその長期成績の分析)

<http://dx.doi.org/10.1080/00365521.2016.1216591>

【背景】

大腸における NET (Neuroendocrine tumor) は比較的まれな疾患だが、その症例数は近年増加傾向にある (Lee DS et al., 2010). その中では、好発部位である直腸の NET が大多数を占め、臨床上経験されることが多い。直腸 NET は小さな病変で脈管侵襲がなく、筋層への浸潤がないものは、リンパ節転移の危険性が極めて低く、内視鏡での局所切除で根治可能であるとされる (Choi HH et al., 2013; Choi CW et al., 2013; Beak IH. 2010; Suzuki S et al., 2012). したがって、内視鏡切除を行う上で重要な点は、組織学的に大きさ、脈管侵襲の有無などの詳細な評価が可能な検体を得ることである。NET が粘膜下層に近い粘膜深層の神経内分泌細胞から発生する (斉藤裕輔ら, 2013) ことを考慮すると、剥離面を視認しながら切除を行う内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の方が従来からある内視鏡的粘膜切除術 (EMR) より、より完全な検体を得ることに優れていると考えられるが、いずれの方法がより有用かという点に関して、未だ結論は出ていない (Zhong DD et al., 2013; Suzuki S et al., 2012).

【目的】

本研究の検討の目的は、直腸 NET に対する内視鏡治療、特に ESD の有用性を明らかにし、さらに再発や転移の有無の検討をするために、内視鏡治療後の長期成績を EMR と ESD で比較した。

【対象・方法】

2001 年 4 月から 2013 年 9 月までの期間に、横浜市立大学附属市民総合医療センターにおいて EMR ないしは ESD で治療された直腸腫瘍 892 例を対象として、患者データを後ろ向きコ

ホートで集計した。

内視鏡治療の適応となる直腸 NET は、1) 生検で NET ないしはカルチノイドと診断、2) 腫瘍径が肉眼的に 10mm 以下で、臨床的に明らかな筋層浸潤なしと判断、3) computed tomography (CT) 検査にて明らかな他臓器・リンパ節への転移がない、以上 3 項目を全て満たすものと定義した (Zhang HP et al., 2016)。上記基準を満たした上で EMR が施行された 22 例および ESD が施行された 24 例を抽出し、年齢、性別、切除腫瘍径、部位といった背景因子と、一括切除率、R0 切除率、治癒切除率、切除時間、脈管侵襲の有無、合併症率といった内視鏡成績を比較検討した。

内視鏡治療後は原則 1 年毎に CT および下部消化管内視鏡検査で経過観察とし、術後 1 年以上経過が追えた症例に関してのみ長期成績を分析した。

【結果】

EMR・ESD 群間で表 1 に示す通り、平均年齢、性別、標本の組織学的な平均腫瘍径、部位に関して統計学的な差を認めなかった。一括切除率は EMR 群 73%, ESD 群 100% ($P=0.008$)、R0 切除率は EMR 群 63%, ESD 群 100% ($P=0.001$) でいずれも ESD 群で高かった。また脈管侵襲の有無に関しては両群間で統計学的な差を認めなかったものの、治癒切除率に関しては EMR 群 50%, ESD 群 83% と有意に ESD 群で高かった ($P=0.027$)。

治療平均時間は EMR 群 10 ± 6 分、ESD 群 35 ± 10 分と ESD 群で有意に長い結果であったが ($P<0.001$)、今回の検討においていずれの群も偶発症例は認めなかった。

非 R0 切除例は EMR 群の 8 例であり、全例で垂直断端陽性で 1 例は水平断端も陽性であった。

この中で 3 例に追加外科切除が施行され、うち 1 例はリンパ節転移が確認された。

長期に経過が追えた症例は 32 例 (84%) あった。観察期間中央値は 61.6 (12-150) ヶ月であり、経過中に EMR 群に多発性骨髄腫のために内視鏡治療後 32 ヶ月で死亡した 1 例を認めたが、その他には死亡した症例は認めず、5 年全生存率は 95.5%、疾患特異的生存率は 100% であった (図 1)。また経過観察中に局所再発や転移を確認できた症例はなかった。

【考察】

NET は粘膜深層の内分泌細胞から発生する (斉藤裕輔ら, 2013) ため容易に粘膜下層に浸潤し、従来の EMR やポリペクトミーでは腫瘍を完全に切除しきれない可能性が指摘されているが (Soga J et al., 1971)、小さな直腸 NET に限れば ESD よりも EMR の方が簡便で有効な治療法であると結論づける報告も多い (Choi CW, 2013; Niimi K et al., 2012)。中には EMR-L で 100%断端陰性で一括切除しえたとする報告もあるものの (Zhang HP, 2016)、

我々の検討では一括切除率，R0 切除率は ESD 群で 100%であり，EMR での R0 切除率は 63%と既報と比較して低値であった．その理由として，EMR 群の平均腫瘍径は 6.2mm であり，既報と比較してやや大きいことが下人として考えられた．

今回の検討において偶発症例はなく，両方法ともに安全であると考えられたが，治療時間 ESD で有意に長く，簡便さでは EMR に軍配があがるという結果であった．

しかしながら，一括かつ断端陰性で切除し，根治性を担保することが患者利益につながることから，Park HW et al (2010) や Lee DS et al (2010) らも報告しているように ESD は本腫瘍に対して既存の EMR 法より根治性に優れると判断できる．長期成績は確かに EMR 群・ESD 群いずれも原病死や再発はなく，本腫瘍の生物学的悪性度が決して高くないことを示しているが，中にはリンパ節転移を認める症例もあり，局所切除を行う上で腫瘍を組織学的に完全評価可能な検体を得ることは重要であり，そのためには ESD は EMR より有用であると考えた．

【結語】

今後も内視鏡機器の性能や診断学の向上に伴い、内視鏡で治療可能な早期の直腸 NET の発見が増えると思われるが，治療法の選択においては ESD が根治性の面から選択されるべきである．一方で技術的難易度が EMR に比べて高いため，より簡便に行う工夫が，本治療法普及のための今後の課題であると考える．

表 1 EMR 群と ESD 群の臨床病理学的特徴の比較結果

	EMR (22 例)	ESD (24 例)	P 値
年齢, 平均 \pm SD (年)	56 \pm 10	61 \pm 14	0.735
性別 (%)			
男性 / 女性	10 / 12 (45/55)	16 / 8 (66/34)	0.147
平均腫瘍径, 平均 \pm SD (mm)	6.2 \pm 2.9	6.7 \pm 2.3	0.568
腫瘍径 (%)			
≤ 10 mm / > 10 mm	19 / 3 (86/14)	21 / 3 (87/13)	1.0
部位			
腹膜反転部より口側	2	1	0.467
腹膜反転部より肛門側	20	23	
一括切除率 (%)	16 (73)	24 (100)	0.008
R0 切除率 (%)	14 (63)	24 (100)	0.001
治癒切除率 (%)	11 (50)	20 (83)	0.027
脈管侵襲	2 (9)	1 (4)	0.6
平均切除時間 \pm SD (分)	10 \pm 6	35 \pm 10	< 0.001
偶発症数 (%)			
術後出血	0 (0)	0 (0)	–
穿孔	0 (0)	0 (0)	–
Ki-67 指数 ($\leq 2\%$) (%)	22 (100)	24 (100)	–

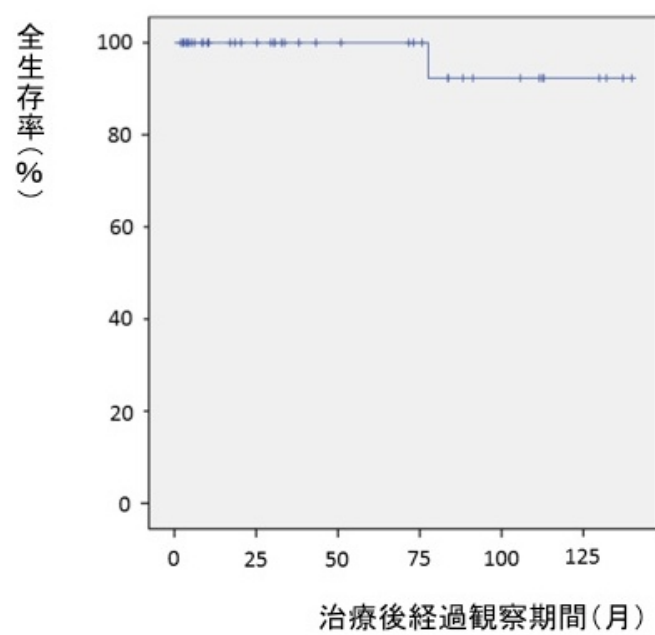


図1 Kaplan-Meier法による直腸NET症例における全生存率

引用文献

Beak IH. (2010). Endoscopic submucosal dissection or conventional endoscopic mucosal resection is an effective and safe treatment for rectal carcinoid tumors. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 20: 329-331.

Choi CW, Kang DH, Kim HW, et al. (2013). Comparison of endoscopic resection therapies for rectal carcinoid tumor: endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection using band ligation. *J Clin Gastroenterol*. 47: 432-436

Choi HH, Kim JS, Cheung DY, et al. (2013). Which endoscopic treatment is the best for small rectal carcinoid tumors? *World J Gastrointest Endosc*. 5: 487-494.

Lee DS, Jeon SW, Park SY, et al. (2010). The feasibility of endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: comparison with endoscopic mucosal resection. *Endoscopy*. 42: 647-651.

Niimi K, Goto O, Fujishiro M, et al. (2012). Endoscopic mucosal resection with a ligation device or endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumors: an analysis of 24 consecutive cases. *Dig Endosc*. 24: 443-447.

Park HW, Byeon JS, et al. (2010). Endoscopic submucosal dissection for treatment of rectal carcinoid tumors. *Gastrointest Endosc*. 72: 143-149.

斉藤裕輔, 垂石正樹, 杉山隆治ら (2013). 大腸内分泌細胞腫瘍 (カルチノイド腫瘍) の診断と治療. *胃と腸*, 48(7); 1004-1015.

Soga J, Tazawa K. (1971). Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. *Cancer*. 28: 990-998.

Suzuki S, Ishii N, Uemura M, et al. (2012). Endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastrointestinal carcinoid tumors. *Surg Endosc*. 26: 759-763.

Zhang HP, Wu W, Yang S, et al. (2016). Endoscopic treatments for rectal neuroendocrine tumors smaller than 16mm: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 1:1-9.

Zhong DD, Shao LM, Cai JT (2013). Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for rectal carcinoid tumours: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 15:283-291.

論文目録

I 主論文

Treatment outcomes of endoscopic resection for rectal carcinoid tumors: An analysis of the resectability and long-term results from 46 consecutive cases

Hiroaki Kaneko: Scandinavian Journal of Gastroenterology, Vol. 51, No.12, Page 1489-1494, 平成 28 年 9 月発行

II 副論文

III 参考論文